



TITLE:

# Multifunction and Underlying Mechanisms of Siphonaxanthin on Chronic Metabolic Diseases( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Zheng, Jiawen

---

CITATION:

Zheng, Jiawen. Multifunction and Underlying Mechanisms of Siphonaxanthin on Chronic Metabolic Diseases. 京都大学, 2019, 博士(農学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21833>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開

( 続紙 1 )

京都大学	博士（農学）	氏名	ZHENG JIAWEN
論文題目	Multifunction and Underlying Mechanisms of Siphonaxanthin on Chronic Metabolic Diseases （慢性代謝疾患に対するシフォナキサンチンの多機能性とその作用メカニズム）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>現代社会における食生活の乱れ、運動不足、日常のストレスなどの様々な要因は、高脂血症、糖尿病、高血圧症のような代謝疾患の引き金となり、脂肪肝、循環器疾患や脳卒中などの疾患のリスクが高まるといわれている。なかでも食生活は、このような代謝疾患を引き起こす主要因といえ、その改善は疾病の予防や改善につながるものと考えられている。近年、食品由来成分の多様な機能性が注目されており、例えばリコペンやアスタキサンチンのように様々な機能性を持つ食品由来カロテノイドなどが報告されている。シフォナキサンチンは食用緑藻類であるミルやクビレズタなどに特徴的に含まれているカロテノイドの一種であり、これまでに抗肥満作用が見出されている。そのメカニズムとして、脂肪細胞の分化と脂肪蓄積の抑制や脂肪組織における脂質合成関連遺伝子発現の低下が示されている。本研究は、シフォナキサンチンのさらなる機能性を探索することを目的として、慢性代謝疾患に着目し、培養細胞及びモデル動物を用いた検討を行うことで、肝臓における脂質代謝や肥満状態における酸化ストレス、2型糖尿病に関連する腎障害などに対するシフォナキサンチンの効果とそれらの作用機序の解明を試みたものであり、以下のように要約される。</p> <p>1. ヒト肝がん由来HepG2細胞を肝臓のモデルとして用い、シフォナキサンチンが肝臓の脂質代謝、酸化ストレスや小胞体ストレスに及ぼす影響とそれらの作用機序について調べた。脂質合成抑制作用を評価するために、HepG2細胞を核内受容体LXRαの合成アゴニストで処理し、シフォナキサンチンと他のカロテノイドの影響を比較した。その結果、シフォナキサンチンは0.5 μMという極めて低い濃度で細胞内トリアシルグリセロールの蓄積を有意に抑制し、他のカロテノイドと比べて、より強い効果を有することが明らかとなった。また、シフォナキサンチンは脂質合成を制御する核内転写因子であるSREBP-1cの遺伝子及びタンパク質の発現を有意に抑制し、その下流にある脂質合成関連遺伝子の発現も有意に抑制した。レポーター遺伝子アッセイを用いた評価から、これらの作用はLXRα活性化の抑制によることが初めて明らかとなった。</p> <p>2. 肥満モデルマウスを用い、シフォナキサンチンが肝臓に与える影響について、生体レベルでの検討を行った。ob/obマウスを高脂肪食で飼育し、シフォナキサンチン添加の影響を調べたところ、シフォナキサンチンの継続摂取により、血糖値と肝機能障害マーカーが有意に低下または低下傾向を示した。このとき、肝臓の酸化レベルが有意に低下し、酸化ストレス応答により上昇したと考えられる遺伝子の発現も有意に低下または低下傾向を示した。さらに、小胞体ストレスのマーカーの発現も低下した。これらの結果から、シフォナキサンチン摂取によって、酸化ストレスによる肝臓損傷の抑制が示された。一方、腎臓においても、酸化ストレスの指標であるタンパク質カルボニル化の抑制が認められた。遺伝子発現解析の結果から、シフォナキサンチンは腎臓における酸化ストレスの緩和と小胞体ストレス応答の正常化に寄与することが示された。</p> <p>3. 糖尿病モデルマウス（db/dbマウス）を用いて、腎障害と関連する代謝異常に及ぼすシフォナキサンチンの影響を評価した。シフォナキサンチンの継続的な摂取によ</p>			

り、腎臓重量が有意に低下し、腎臓組織切片における糸球体及びメサンギウムのそれぞれの領域の増大も有意に抑制された。さらに、繊維化に関連する遺伝子の発現も抑制された。一方、筋肉では $\beta$ -酸化、ミトコンドリア増殖、抗酸化や小胞体ストレスに関連する一連の遺伝子発現の低下が、シフォナキサンチンの摂取によって有意に回復もしくは回復傾向を示した。以上の結果から、シフォナキサンチンの摂取によって、2型糖尿病に伴う腎障害と代謝異常が改善されることが示唆された。

以上のように、本論文によって、シフォナキサンチンは、核内受容体LXR $\alpha$ の活性化を抑制することで、肝臓細胞における過剰な脂質の合成と蓄積を抑制することが示された。また生体レベルでも、シフォナキサンチンの継続摂取は、肥満や高血糖によって引き起こされる肝臓や腎臓における酸化ストレスおよび小胞体ストレスを緩和することが初めて見出された。これらの成果から、緑藻に特異的なカロテノイドであるシフォナキサンチンの新たな食品機能性として、慢性代謝疾患に対する予防及び改善効果が強く期待された。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し  
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

食用緑藻類であるミルやクビレズタなどに特徴的に含まれているカロテノイドの一種であるシフォナキサンチンについて、これまでに血管新生抑制作用、抗肥満作用、抗炎症作用などが見出されている。しかしながら、慢性代謝疾患に与える影響については、評価されていなかった。本研究は、シフォナキサンチンの新しい機能性として、慢性代謝疾患が肝臓や腎臓に与える影響に着目し、培養細胞及びモデル動物を用いた検討を行ったものである。成果として評価できる点は以下の通りである。

1. シフォナキサンチンは、他のカロテノイドよりも肝臓細胞における脂質合成を強く抑制することを初めて見出した。そのメカニズムには核内レセプターを介した遺伝子発現制御が深く関わることを明らかにした。
2. 肥満モデルマウスを用いた評価から、シフォナキサンチンの継続摂取は、高脂肪食によって誘発される肝障害を抑制することを初めて見出した。そのメカニズムには、肝臓の酸化ストレスおよび小胞体ストレスの緩和作用が関わることを示した。
3. 糖尿病モデルマウスを用いた検討から、シフォナキサンチンの継続摂取は、腎臓の肥大や繊維化を緩和することを初めて示した。さらに、糖尿病状態によって筋肉が受ける様々なストレスに対しても、シフォナキサンチンの継続摂取は、防御的に働くことが強く示唆された。

以上のように、本論文の成果は、食用緑藻に特徴的なカロテノイドであるシフォナキサンチンの新規機能性を示し、未活用の海洋生物資源の用途開発へと道を開くものであり、海洋生物生産利用学、水産化学、食品機能学、脂質栄養学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成31年2月14日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：        年        月        日以降（学位授与日から3ヶ月以内）